

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All
☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

1. ☐ 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012716575 **Image available**

WPI Acc No: 1999-522687/199944

XRAM Acc No: C99-153606

New hydroxymethylfurfural derivatives - improving blood flow
and preventing thrombosis

Patent Assignee: KIKUCHI Y (KIKU-I); NAGATA T (NAGA-I); NORINSUISANSHO
SHOKUHIN SOGO (NORO); ONDA Y (ONDA-I); ONO H (ONOH-I)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 11228561	A	19990824	JP 9846314	A	19980213	199944 B
JP 2979305	B2	19991115	JP 9846314	A	19980213	199954

Priority Applications (No Type Date): JP 9846314 A 19980213

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 11228561	A	11		C07D-307/46	
JP 2979305	B2	11		C07D-307/46	Previous Publ. patent JP 11228561

Abstract (Basic): JP 11228561 A

Hydroxymethylfurfural derivatives of formula (1) are new. R1, R2 =
H or lower alkyl. An INDEPENDENT CLAIM is also included for a
blood-flow improver comprising the hydroxymethylfurfural derivatives.

ADVANTAGE - The blood-flow improver can prevent thrombus formation
by daily use.

Dwg. 0/9

Title Terms: NEW; DERIVATIVE; IMPROVE; BLOOD; FLOW; PREVENT; THROMBOSIS

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-307/46

International Patent Class (Additional): A61K-031/00; A61K-031/34

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

☒ Select All
☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

© 2005 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-228561

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51) Int.Cl.⁹

C 0 7 D 307/46

A 6 1 K 31/34

識別記号

ABN

F I

C 0 7 D 307/46

A 6 1 K 31/34

ABN

審査請求 有 請求項の数 3 F D (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平10-46314

(22) 出願日 平成10年(1998) 2月13日

(71) 出願人 591031360

農林水産省食品総合研究所長

茨城県つくば市観音台2丁目1-2

(71) 出願人 597168413

菊池 佑二

茨城県竜ヶ崎市長保台4-1-10-2-506

(71) 出願人 598026688

忠田 ▲吉▼弘

茨城県つくば市吾妻1丁目1番1号603棟520号

(74) 代理人 弁理士 久保田 藤郎 (外1名)

最終頁に続く

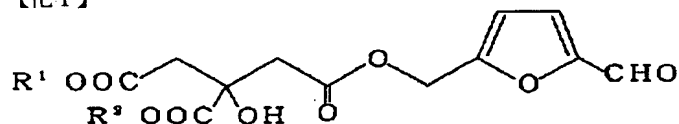
(54) 【発明の名称】 ヒドロキシメチルフルフラール誘導体及びその用途

(57) 【要約】

【課題】 血流改善効果を有する化合物を開発すること、該化合物を利用した血流改善機能を有する血液流動剤並びに該化合物を用いて血液の流動性を改善する方法を提供すること。

【解決手段】 下記的一般式(1)で表されるヒドロキシメチルフルフラール誘導体、該化合物を含有する血流改善剤並びに該化合物の有効量をヒトに投与することにより、血液の流動性を改善する方法。

【化1】

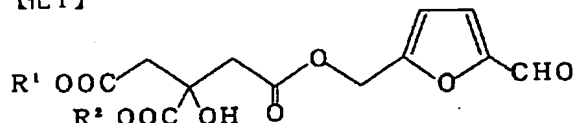


(式中、R¹、R² は水素原子または低級アルキル基を示し、両者は同じであってもよく、異なってもよい。)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記的一般式 (1) で表されるヒドロキシメチルフルフラール誘導体。

【化 1】



(式中、R¹、R² は水素原子または低級アルキル基を示し、両者は同じであってもよく、異なってもよい。)

【請求項 2】 請求項 1 記載の化合物を含有する血流改善剤。

【請求項 3】 請求項 1 記載の化合物の有効量をヒトに投与することにより、血液の流動性を改善する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ヒドロキシメチルフルフラール誘導体及びその用途に関し、詳しくは新規なヒドロキシメチルフルフラール誘導体並びに該化合物を含有する血流改善剤と該化合物の有効量をヒトに投与することにより、血液の流動性を改善する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 人体において血流循環は、酸素と栄養物の供給並びに炭酸ガスと他の代謝老廃物の除去という重要な役割を担っている。これらの機能は、組織細胞の活動と生存には一時も欠かせない。また、生体防御や免疫系の働きも、この血液循環に依存する機能である。このように、血液循環は多くの重要な生態機能に関与しており、ヒトが健康を維持するためには、健全な血液循環が不可欠であることは古くから認識されていることである。また、毎日の食事等により摂取する食品が、心臓・血管系に与える影響についても多くの報告がなされている。

【0003】 上述の如く、血液循環や心・血管系に与える食品の影響などに対して多大な関心が向けられているのに対し、血液流動性の重要性については、これまで看過されがちであった。その理由としては、第 1 に血液は「液体」であり、「高い流動性」を有することが当然とされてきたこと、第 2 に血液流動性の計測が予想外に困難で、その評価が困難であったこと等が挙げられる。しかしながら、血液の「液体」成分である血漿は、血液成分(体積)の約半分に過ぎず、残りの半分は細胞成分(赤血球、白血球、血小板; 赤血球が大部分)である。このことを考えれば、血液はいつでも流動性を有するものではないことがわかる。

【0004】 この血液流動性は、喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病等の種々の要因によりバランスを失い、これが進行すると、血管内に血液が凝固した状態となる。その結果、血栓が形成され、症状が進行した場合には、著

しい末梢血行障害が生じ、組織に異常をきたすこととなる。このことから、血液流動性の維持が健康に必須のものであることは容易に理解できよう。

【0005】 上記したように、体積の半分が細胞成分である血液が、あたかも「液体のような」動きをすることができるのは、赤血球の有する変形能に起因するところが多い。赤血球の変形能に関する定義は、必ずしも統一されてはいないが、赤血球の形状変化を生ずるときの抵抗、あるいは新たな形態をとるために赤血球が示す力学的適応であると理解されている(血液レオロジー最近の進歩、(株)メディカルレビュー社、14-56、1992年)。

【0006】 この赤血球の変形能が血液流動性に与える影響は、血管が毛細血管である場合に、より直接的に重要である。毛細血管の管径は、組織によっても異なるが、平均 5 μm 程度である。これに対し、赤血球(両凹円盤状)の径は、ヒトの場合約 8 μm あることから、赤血球は変形しないと毛細血管を通過し得ない関係にあることが明らかである。したがって、赤血球の変形能は、毛細血管の血流速度ないし血流量を左右する最も重要な因子である。

【0007】 近年、このような血液流動性の基本メカニズムである赤血球変形能が、どのような機構で維持され、また食事などの環境因子によりどのような影響を受けるかについての研究が注目されつつある。従来の血液流動性の測定は、ガラス管を極めて細く引き伸ばして作ったキャピラリーやマイクロピペット、ニュークリポアフィルター中の細孔などを用いる手法により行われてきた。しかし、用いるキャピラリー等の径を統一することは困難であり、通常 1 μm 程度のばらつきができる。そのため、得られる測定結果にも差が生じることから、正確な評価が困難という問題点を有している。

【0008】 そこで、このような問題点を解消するために、本発明者らはシリコン基板表面に溝を加工し、この溝をそのまま流路として血流を測定する方法を検討した。具体的には、溝を加工した該基板表面に対して光学研磨したガラス基板を圧着させることにより流路を作成した。この構造では、流路が基板表面に展開されるので、種々のデザインのものをリソグラフィにより作成することができる。また、流路を通過する細胞の全挙動をガラス基板を通して直接顕微鏡観察することが可能である。さらに、同一サイズの流路を多数並列配置し、全流量を大きくして計測を容易にすることにより、全血液を用いて流れの場での血流測定が可能となった。実際に、この微細な溝は毛細血管のモデルになり得る測定系となるものである。

【0009】

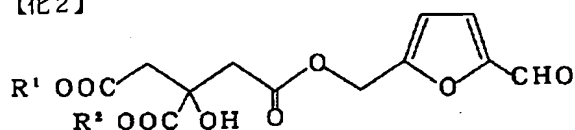
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、血流改善効果を有する食品を見出し、その食品に含まれる血流改善活性を有する化合物を解明すると共に、血流改善

機能を有する当該化合物の用途を開発することである。そこで本発明者らは、上記の微細加工流路を用いて、血液流動性に影響を与える食品について調査を行ってきた。その結果、黒酢が赤血球変形能を向上させ、血流改善機能を有することを見出した。さらに、その活性成分を検討して、黒酢の血流改善活性は、アミン類などの成分に由来することを明らかにした。本発明者らは、さらに検討を重ね、黒酢と同様の血流改善効果のある食品を見出すべく研究した結果、梅肉エキ스가血液流動性を高めることを見出すと共に、その活性成分を解明して本発明に到達した。

【0010】

【課題を解決するための手段】請求項1記載の本発明は、下記的一般式(1)で表されるヒドロキシメチルフルフラール誘導体である。

【化2】



(式中、R¹、R²は、水素原子または低級アルキル基を示し、両者は同じであってもよく、異なってもよい。)

【0011】また、請求項2記載の本発明は、請求項1記載の化合物を含有する血流改善剤である。請求項3記載の本発明は、請求項1記載の化合物の有効量をヒトに投与することにより、血液の流動性を改善する方法である。

【0012】

【発明の実施の形態】以下に本発明を詳しく説明する。はじめに、請求項1記載の発明について説明する。請求項1記載の発明は、前記一般式(1)で表されるヒドロキシメチルフルフラール誘導体であり、文献未記載の新規化合物である。この化合物は、青梅の汁を煮詰めた梅肉エキスの成分に由来するものである。まず、青梅の果肉部をすりつぶし、布などを用いて濾過して得た絞り汁を加熱(好ましくは沸騰させる)した後、細火で煮詰めて濃縮することによって梅肉エキスを得る。この梅肉エキスから、以下の方法で当該化合物を製造することができる。

【0013】梅肉エキスから本発明の化合物を得るには、例えば次のような方法を採用することができる。まず、梅肉エキスをメタノール等の有機溶媒を用いて常法により抽出、乾固する。この乾燥試料を、蟻酸を含むメタノール等を溶出液として、カラムクロマトグラフィーにより溶出させる。このとき用いるカラムとしては、トヨパールHW-40(東ソー製)等が好ましい。

【0014】得られる画分のうち、37画分~45画分を再び濃縮乾固する。これをまた、蟻酸を含むアセトニトリル水溶液等の溶出液に溶解し、高速液体クロマトグ

ラフィーを行う。溶離液は、溶出液と同様のものを用いることができる。また、カラムは、ワコーシルーII 5C18HG(和光製)等を用いるのが好ましい。

【0015】このようにして得られた物質の構造解析を、赤外線吸収スペクトル(IR)、質量分析(MS)、核磁気共鳴分析(NMR)により行った。さらに、ケミカルアブストラクツにより本物質を検索(1957年~1998年1月)した結果、文献上の記載が認められなかった。以上のことから、本物質は新規な化合物であると判定された。

【0016】次に、請求項2記載の発明について説明する。請求項2記載の発明は、請求項1記載の化合物を含有する血流改善剤である。この血流改善剤は、前記一般式(1)で表される化合物を有効成分として含んでいればよく、他の成分については当該有効成分の作用を妨害するものでない限り特に制限されない。例えば、賦形剤、増量剤などの常用の成分を適宜加えることができる。血流改善剤の投与量については、前記一般式(1)で表される化合物が完全に吸収されたとすれば、成人男子の場合、該化合物が1日当たり平均50~100mg程度を摂取するようにすれば、十分な効果を得ることができる。本発明の血流改善剤は、様々な剤形で用いられ、例えば液剤、粉剤、粒剤、カプセル剤、錠剤などがある。これらは一般的に経口投与されるが、注射や点滴などにより投与することも可能である。また、食品や食品素材に混ぜて間接的に服用することも可能である。

【0017】この血流改善剤は、喫煙や高血圧症、高脂血症、糖尿病などの疾病に起因する血液流動性の異常に対する治療剤として用いられる他、その予防のために用いられる。この血流改善剤を服用することにより、血栓を形成する原因を取り除いたり、血栓の形成を防ぐことが期待できる。

【0018】最後に、請求項3記載の発明について説明する。この発明は、請求項1記載の化合物の有効量をヒトに投与することにより、血液の流動性を改善する方法である。該化合物の投与は、前記したように、様々な剤形で経口投与したり、注射や点滴などにより投与することができるが、その他に食品又は食品素材、例えばキャンデーや飲料などに含有させて摂取させることもできる。一般式(1)で表される上記化合物の投与量は、十分な血流改善効果が得られる量とすればよく、具体的には請求項2記載の血流改善剤の個所で述べたような量が適当である。この化合物を含有する食品又は食品素材を日常的に摂取することにより、血液流動性の異常に起因する血栓の形成等の発生を予防する上で有効である。

【0019】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例1 [梅肉からのヒドロキシメチルフルフラールの抽出・精製]

梅肉エキス30gを80%エタノールにて3回抽出した

のち、抽出液を合一し、減圧下で乾固した。これをトヨパールHW-40(東ソー製)のカラムクロマトグラフィー(5φ×30cm)を用いて、溶出液を0.2%の蟻酸を含む10%メタノール水溶液から0.2%の蟻酸を含むメタノールへ溶出液に変化させ、1画分あたり10mL分画した。得られた画分のうち、第20画分から第40画分までを合わせて濃縮、乾固した。この試料を0.2%蟻酸を含む15%アセトニトリル水溶液に溶解し、高速液体クロマトグラフィーで精製した。溶離液は、溶解溶媒と同様のものを用い、カラムはワコーシル-II 5C18 HG(20φ×250mm)(和光製)を用いた。紫外検出器で波長280nmをモニターしてクロマトグラムを描かせ、ピークごとに溶離液を分画し、最も活性の強いピークから1化合物を単離した。

【0020】単離した化合物の特性を紫外線吸収スペクトル(UV)、赤外線吸収スペクトル(IR)、質量分析法(FAB-MS)、核磁気共鳴分光法(NMR)等により調べた。結果を以下に示す。また、単離した化合物の¹H-NMR分析データを図1~6に示す。

(1) 無色油状物質

(2) UV_{max} (水): 282nm (ε15500), 229 (ε2960)

[α]_D²³ 0° (水, c=13.83); ラセミ体

(3) IR_{vmax}: 1739, 1675, 1523, 1405, 1340, 1193 cm⁻¹

(4) FAB-MS, m/z: 299 ([M-H]⁻, 191

高分解能 FAB-MS: 計算値 C₁₂H₁₁O₉ = 299.0403; 実測値: 299.0377.

【0021】(5) ¹H-NMR (300.13MHz, acetone-d₆) δ 2.86 (1H, d, J=15.9Hz), 2.93 (1H, d, J=15.4), 2.97 (1H, d, J=15.9), 3.01 (1H, d, J=15.4), 5.19 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=3.6), 7.40 (1H, d, J=3.6), 9.64 (1H, s)

(6) ¹³C-NMR (75.47MHz, acetone-d₆) δ 42.20, 42.5, 57.7, 72.7, 112.4, 122.3, 152.9, 155.3, 168.8, 170.8, 173.9, 177.7

【0022】以上の分析の結果、本物質の構造は、前記の式(1)で表される化合物(式中のR¹とR²はいずれも水素原子)であると決定された。

【0023】実施例2〔実施例1で得た化合物のメチル化合物〕

実施例1で得た式(1)で表される化合物2mgに、ジアゾメタンのエーテル溶液2mLを氷冷しながら添加して、4時間放置した。その後、エバポレーターを用いてエーテルを除去して乾固した。その結果、前記の式

(1)で表される化合物(式中のR¹とR²はいずれもメチル基)が得られた。単離した化合物の特性をFAB-MS、NMR等により調べた。結果を以下に示す。

(1) FAB-MS, m/z: 299 ([M+H]⁺, 329

(2) ¹H-NMR (300.13MHz, acetone-d₆) δ 2.82 (1H, d, J=15.5Hz), 2.88 (1H, d, J=15.4), 2.93 (1H, d, J=15.9), 3.01 (1H, d, J=15.4), 3.61 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=3.6), 7.41 (1H, d, J=3.6), 9.65 (1H, s)

【0024】実施例3〔血流改善効果〕

実施例1で得た化合物および実施例2で得た化合物による血流改善効果を調べた。この実験には、前記したシリコン基板表面に溝を加工し、該基板表面にガラス基板を圧着させることによって溝を流路とした装置(図7に説明図を示した)を使用した。これは、本発明者らが血液細胞の挙動を観察することを目的として開発したものである。

【0025】図7により本装置を説明する。なお、この図では装置を天地逆に示してある。15mm×15mm×0.5mmのシリコン基板1の表面中央部のウエル2の4辺を囲む土手(チャネルバンク)3の上面に微細な溝(チャネル)4を横断方向に多数刻んで形成されたものである。5は貫通孔、6はテラスである。このシリコン基板1の表面にガラス基板7を圧着させて溝4を流路としたものである。図8はチャネルバンク3を拡大した部分説明図であり、図9は血液の流れを説明するための部分的な側断面図で、血液は矢印のように流れる。本装置の場合、溝の断面積は、直径6μmの円の面積に等しくなるように作成した。また、流路の断面形状は、図8に示したように、逆台形状が一般的であるが、これに限定されずV字状、その他の形状であってもよい。流路以外の部分を掘り下げた理由は、これらの部分が受ける抵抗を最小限に抑えるためである。ガラス基板は光学研磨したものを使用する。

【0026】貫通孔5を通して試料のヒト血液をウエル2に導入すると、血液はウエル6にいったんとどまり、チャネルバンク3の外側から吸引する方向に向かって流路である溝4を通過し、テラスを経て系外に排出される。血液の流れは、図9に示したように、ガラス基板2の上方より溝を通過する血液を顕微鏡8を通して観察する。実施例1で得た化合物の0.1mol/L(リットル)生理食塩水を、生理食塩水で3倍に希釈したもの1μLを、あらかじめヘパリン採血(血液量9.5に対してヘパリン溶液(1000単位/mL)量0.5の割合)した血液100μLに加えて試料とした。図1の装置の貫通孔5より注入した該試料を圧力差20cm水柱

で流し、該試料の50 μ Lまたは100 μ Lが溝(幅7 μ m、深さ4.5 μ m、長さ30 μ m、8736本並列)を通過する時間を測定した。また、実施例2で得た化合物についても、同様の条件にて通過時間を測定した。一方、比較のため対照として、血液100 μ Lに生理食塩水のみを1 μ L加えたものを用いた。また、実施例1で得られた化合物の代わりに、フマル酸、クエン

酸、コハク酸、フルフリルアルコールまたは5-ヒドロキシメチル-2-フルフラールのいずれかを1 μ Lを加えたものについても、同様にして通過時間を測定した。結果を第1表に示す。

【0027】

【表1】

第1表

試験物質	通過時間(秒)	
	50 μ L通過	100 μ L通過
無添加(対照)	19.8	43.0
フマル酸	18.9	40.4
クエン酸	18.9	40.2
コハク酸	19.0	40.5
フルフリルアルコール	18.8	40.7
5-ヒドロキシメチル- 2-フルフラール	19.0	42.1
実施例1で得られた化合物	18.5	39.7
実施例2で得られた化合物	18.7	41.9

【0028】表から明らかなように、無添加の血液(対照)は50 μ L、100 μ L通過にそれぞれ19.8秒、43.0秒かかる。これに対し、実施例1で得られた化合物を加えた場合は、それぞれ18.5秒、39.7秒であり、血液が流れ易くなっており、血流改善効果が認められた。また、実施例2で得られた化合物の場合も、それぞれ18.7秒、41.9秒で通過しており、同様に血流改善効果が認められた。しかも、これらの化合物は天然物に由来し、長年食べられてきた食品成分の

1つである上に、他の物質を用いた場合と同等ないしすぐれた効果があることが分かった。

【0029】実施例4〔血流改善効果〕

実施例3とは別のヒト2名から採血した血液(試料A、B)のそれぞれについて、実施例3と同様に、試料100 μ Lの通過時間を測定した。結果を第2表に示す。

【0030】

【表2】

第2表

試験物質	100 μ L通過時間(秒)	
	試料A	試料B
無添加(対照)	80.0	69.4
リンゴ酸	74.0	57.5
フマル酸	93.4	52.1
クエン酸	66.7	59.2
コハク酸	240.0	70.5
フルフリルアルコール	67.8	46.3
5-ヒドロキシメチル- 2-フルフラール	50.6	71.0
実施例1で得られた化合物	66.3	55.3
実施例2で得られた化合物	66.5	

【0031】表から明らかなように、無添加の血液(対照)は、100 μ L通過にそれぞれ80.0秒、69.4

4秒かかる。これに対し、実施例1で得られた化合物を加えた場合は、それぞれ66.3秒、55.3秒である

ことから、血液が流れ易くなっており、血流改善効果が認められた。また、実施例2で得られた化合物の場合も66.5秒で通過しており、同様に血流改善効果が認められた。しかも、これらの化合物により奏される効果は、他の物質を用いた場合と同等ないしすぐれていることが分かった。

【0032】

【発明の効果】本発明によれば、新規物質であるヒドロキシメチルフルフラールの誘導体が提供される。この化合物は、血液の流れを改善する効果を有することから、血流改善剤として用いることができる。この化合物を日常的に摂取することにより、血栓の形成などを予防することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1で得たヒドロキシメチルフルフラールの $^1\text{H-NMR}$ によるデータである。

【図2】 実施例1で得たヒドロキシメチルフルフラールの $^1\text{H-NMR}$ (2.0839~3.0438 ppm) によるデータである。

【図3】 実施例1で得たヒドロキシメチルフルフラールの $^1\text{H-NMR}$ (5.1900 ppm付近) によるデ

ータである。

【図4】 実施例1で得たヒドロキシメチルフルフラールの $^1\text{H-NMR}$ (6.7572~6.7691 ppm) によるデータである。

【図5】 実施例1で得たヒドロキシメチルフルフラールの $^1\text{H-NMR}$ (7.3958~7.4077 ppm) によるデータである。

【図6】 実施例1で得たヒドロキシメチルフルフラールの $^1\text{H-NMR}$ (9.6442 ppm付近) によるデータである。

【図7】 血液の流れを測定するために使用することができる微細加工流路を設けた装置の説明図である。

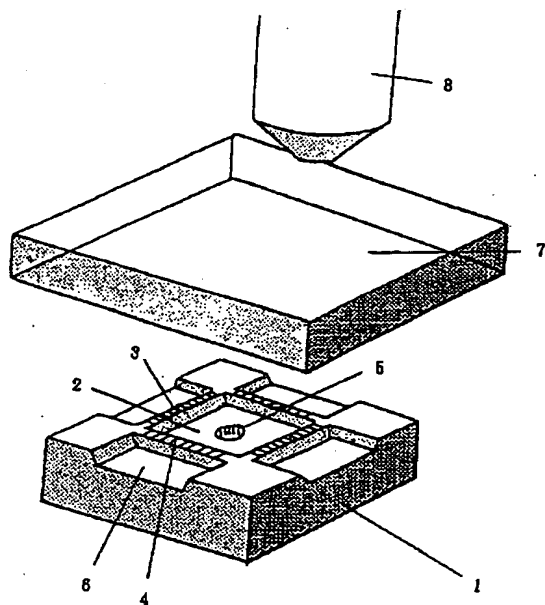
【図8】 チャンネルバンク3の拡大部分説明図である。

【図9】 血液の流れを説明するための部分的な側断面図である。

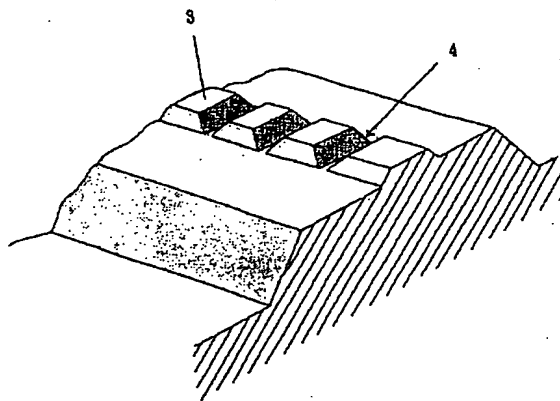
【符号の説明】

1はシリコン基板、2はウエル、3はチャンネルバンク、4は溝(チャンネル)、5は貫通孔、6はテラス、7はガラス基板、8は顕微鏡を示す。また、矢印は血液の流れを示す。

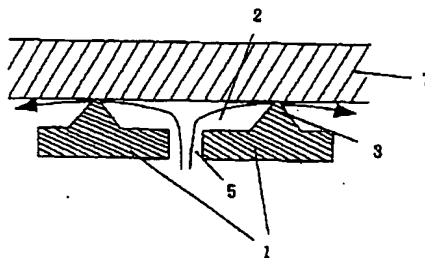
【図7】



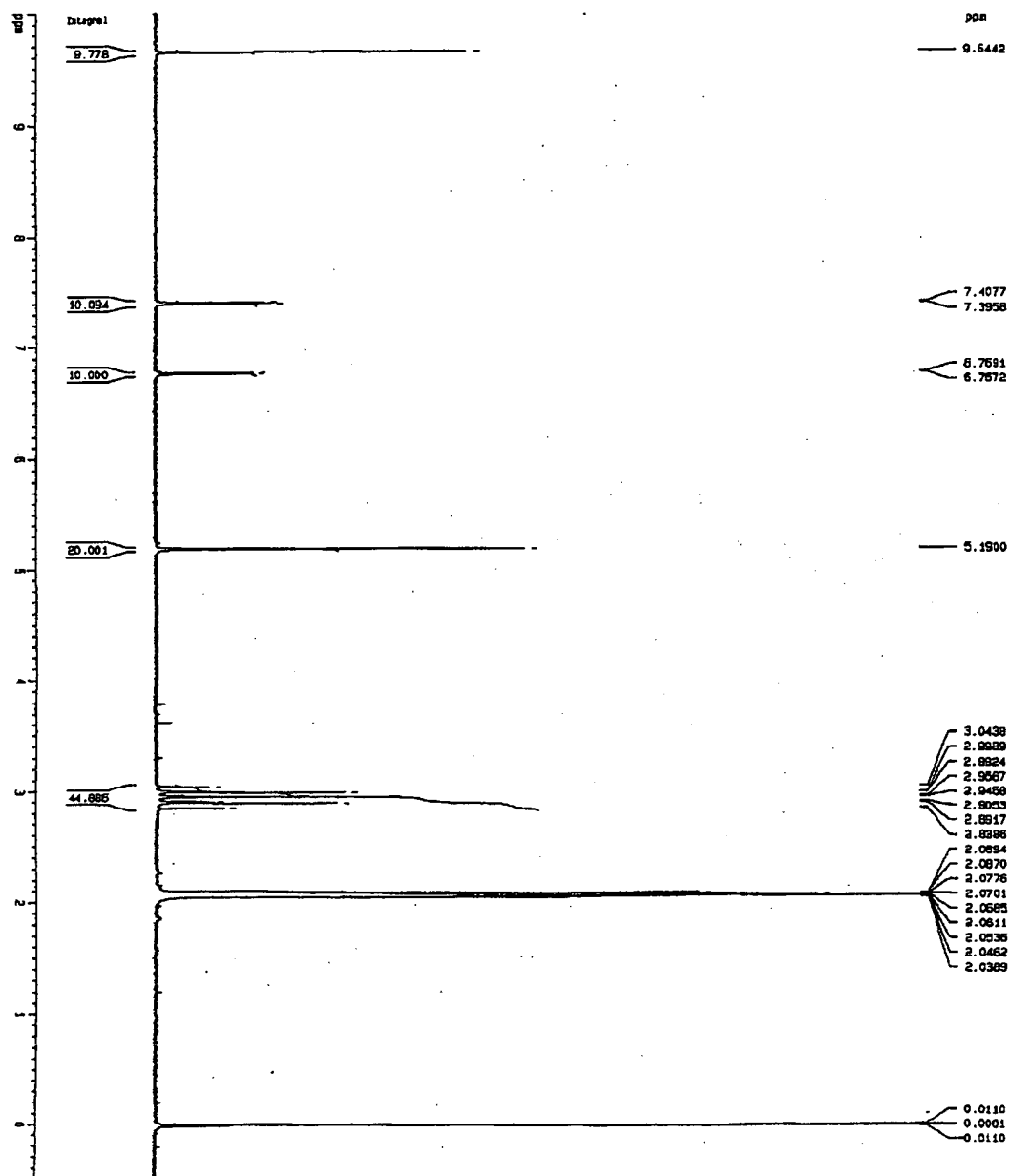
【図8】



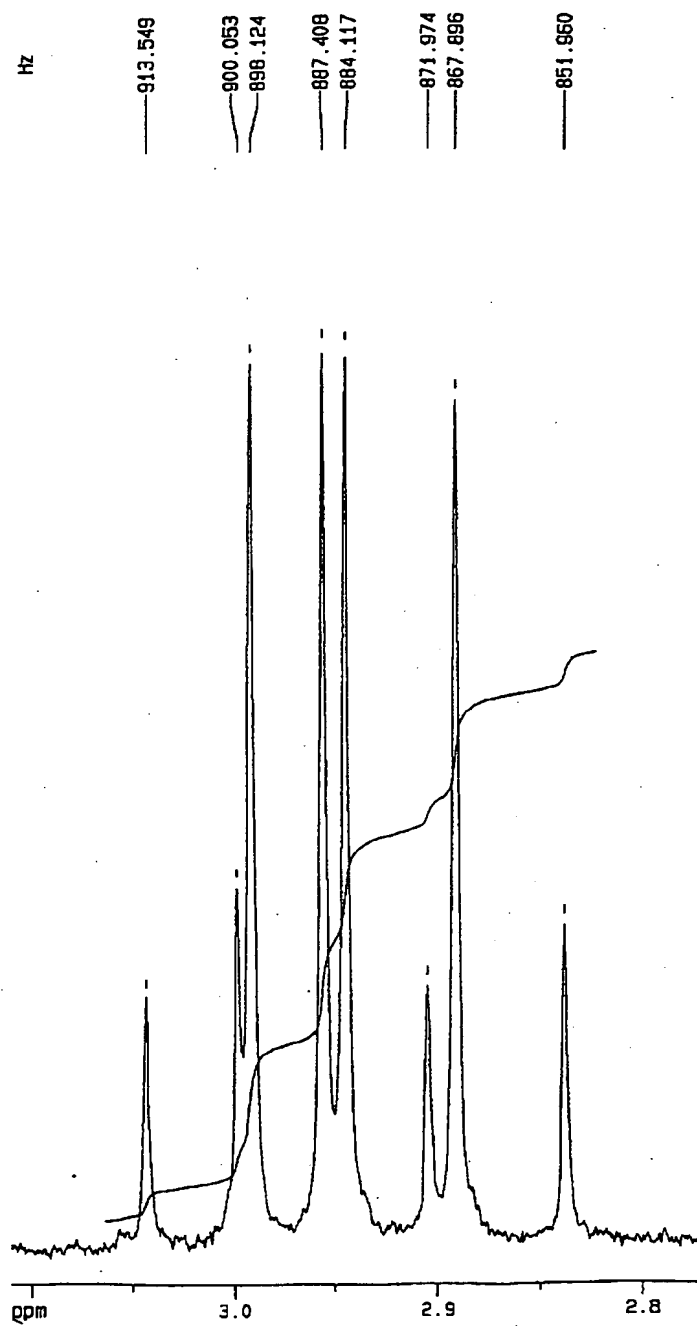
【図9】



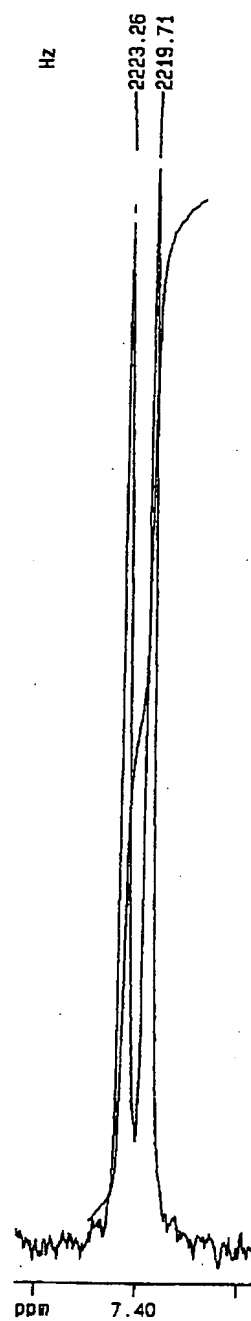
【図 1】



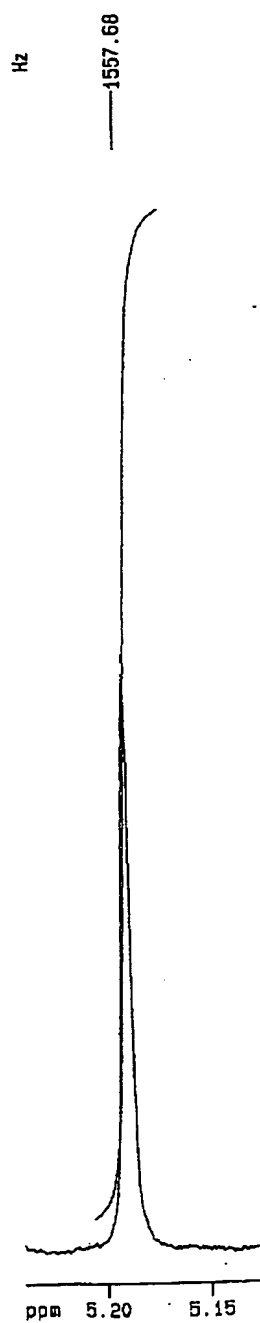
【図 2】



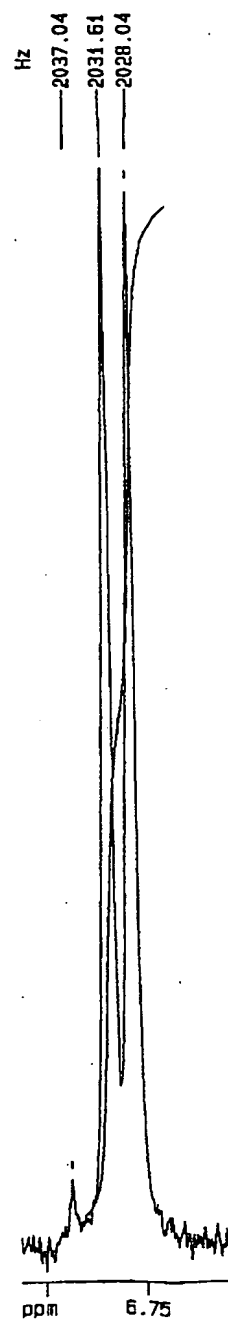
【図 5】



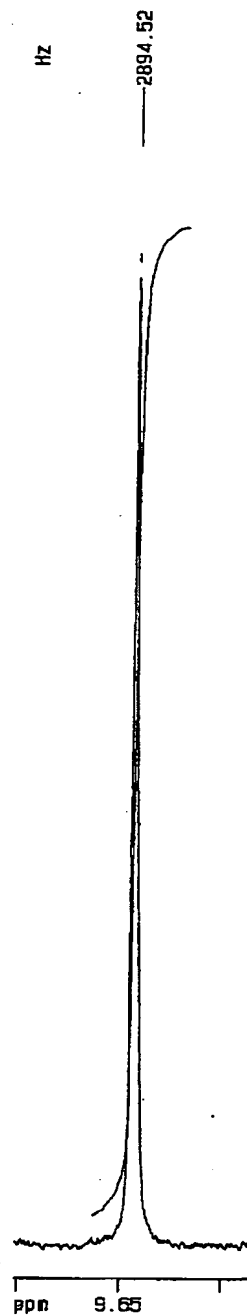
【図 3】



【図 4】



【図 6】



【手続補正書】

【提出日】平成 1 1 年 2 月 1 7 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

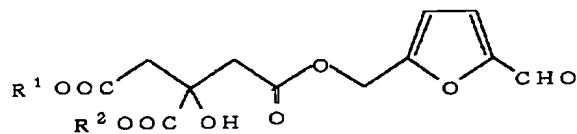
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の一般式 (1) で表されるヒドロキシメチルフルフラール誘導体。

【化 1】



(式中、R¹、R² は水素原子または低級アルキル基を示し、両者は同じであってもよく、異なってもよい。)

【請求項 2】 請求項 1 記載の化合物を含有する血流改善剤。

フロントページの続き

(71)出願人 598026699
小野 裕嗣
茨城県つくば市吾妻 1 丁目 1 番 1 号 603 棟
805 号
(71)出願人 598026703
永田 忠博
茨城県つくば市並木 4 丁目 904-205
(72)発明者 菊池 佑二
茨城県竜ヶ崎市久保台 4 丁目 1 番 10 号 2-506

(72)発明者 忠田 ▲吉▼弘
茨城県つくば市吾妻 1 丁目 1 番 1 号 603 棟
520 号
(72)発明者 小野 裕嗣
茨城県つくば市吾妻 1 丁目 1 番 1 号 603 棟
805 号
(72)発明者 永田 忠博
茨城県つくば市並木 4 丁目 904-205
(72)発明者 亀山 真由美
千葉県我孫子市台田 4 丁目 5 番 19-104 号